Das Troell-Junet-Syndrom

Peter Schwandt

1962

AUS DER NERVENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. Kurt Kolle

Das Troell-Junet-Syndrom

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Peter Schwandt
aus Herford

München 1962

A. Schubert, München 5, Corneliusstr. 21 · Telefon 221777

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. H. DIETRICH
Mitberichterstatter:	Professor Dr. K. KOLLE
Dekan:	Professor Dr. W. SEITZ

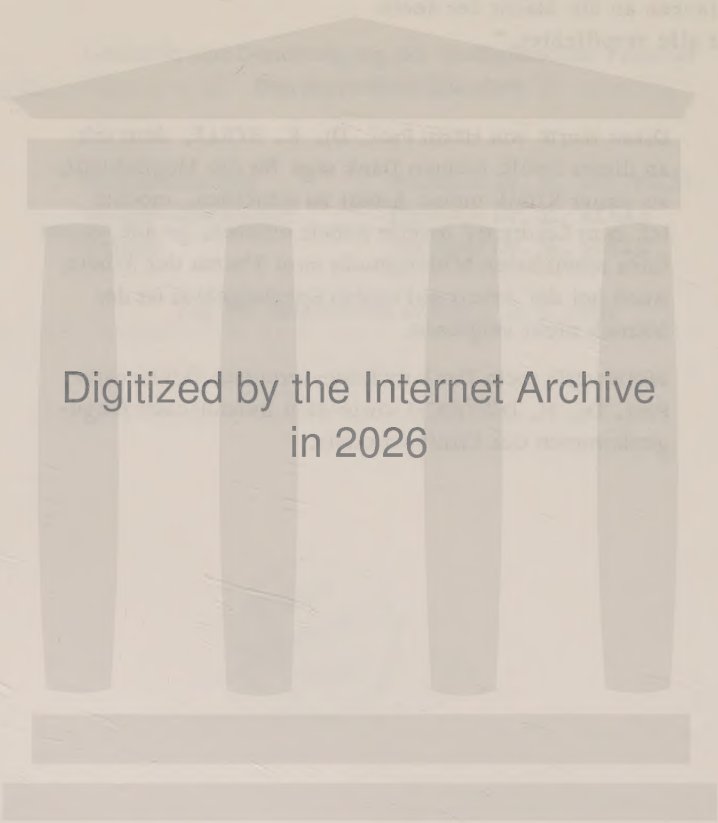
Tag der mündlichen Prüfung: 16.1.1962

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

"Dem Glauben an die Macht der Seele
sind wir alle verpflichtet."

Diese Worte von Herrn Prof. Dr. K. KOLLE, dem ich an dieser Stelle meinen Dank sage für die Möglichkeit, an seiner Klinik meine Arbeit zu schreiben, möchte ich zum Leitmotiv meiner Arbeit erheben; gerade wegen ihres scheinbaren Widerspruchs zum Thema der Arbeit: Auch bei der Arbeit auf einem Spezialgebiet ist der Mensch nicht vergessen.

Weiter gilt mein Dank meinem verehrten Doktorvater Prof. Dr. H. DIETRICH sowie dem freundlichen Entgegenkommen des Klinikpersonals.


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546824_0051

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
1. Einführung	7
2. Geschichtlicher Überblick	7
3. Das Troell-Junet-Syndrom	7
4. Stoffwechselphysiologie des Wachstumshormons	8
5. Diabetes mellitus und Troell-Junet-Syndrom	9
a) Häufigkeit	9
b) Entstehungsmechanismus	10
6. Die Stellung der Struma in diesem Symptomenkomplex	11
a) Struma und Diabetes mellitus	11
b) Entstehung der Akromegaliestruma	12
c) Häufigkeit	12
d) Zeitzusammenhänge zwischen Akromegalie und Struma	12
7. Hyperostose des Schädeldaches bei Akromegalie	13
a) Häufigkeit	13
b) Entstehung	14
8. Gegensatz zwischen Theorie und Empirie beim Troell-Junet-Syndrom	14
9. Tabellarische Übersicht über das untersuchte Krankengut	16
10. Diskussion der Untersuchungsbefunde	17
11. Schlussfolgerung	18
12. Literaturverzeichnis	20
13. Lebenslauf	25

DAS TROELL-JUNET-SYNDROM

Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist es, den 1938 von Sh. MOORE (5) definierten Symptomenkomplex von: Hyperostose des Schädeldaches, toxischer Struma und Diabetes mellitus bei Akromegalie an Hand der Literatur und der Kranken der Nervenklinik der Universität München zu untersuchen.

Nach einem kurzen geschichtlichen Überblick und einer ausführlichen Definition dieses Syndroms bin ich auf die Physiologie des Somatotropen Hormons (STH) eingegangen, um dann anhand gründlicher Literaturdurchsicht die mögliche Pathogenese und Zusammenhänge der einzelnen Symptome dieses Komplexes zu erörtern.

Abschliessend folgen Ergebnisse und Diskussion der eigenen Untersuchungen. Das Ergebnis der Untersuchung lässt erkennen, dass sich der Syndrombegriff in der von Sh. MOORE vorgeschlagenen Form nicht halten lässt, dass ein gemeinsames Vorkommen von Hyperostose und toxischer Struma bei Akromegalie ohne Diabetes jedoch gehäuft zu beobachten ist.

In Heinrich IV. von Kastilien, um das Jahr 1500, begegnet uns der erste Akromegale (ATKINSON/1), und 50 Jahre später entsteht das Porträt eines Akromegalen im Schloss Ambras in Tirol (STERNBERG/2). 1772 erfolgt nach ABDERHALDEN die erste Beschreibung dieser Erkrankung, der in den Jahren 1779 und 1801 weitere Veröffentlichungen folgen (BLEULER/63), und 1884 bringen C.F. FRITSCHE und E. KLEBS die älteste klinische Veröffentlichung heraus, der 1886 die Namensgebung durch P. MARIE folgt (BERGMANN-FREY-SCHWIEGK/3). Ein Jahr später vermutete O. MINKOWSKI eine Hypophysenüberfunktion als Ursache der Krankheit. Es dauerte 13 Jahre, bis C. BENDA im Jahre 1900 die Histologie und das Überwiegen acidophiler Zellen in den Hypophysentumoren Akromegaler erkannte (PUTNAM und DAVIDOFF/4). STERNBERG (2) hatte bereits 1897 die für diese Krankheit typischen Skelettveränderungen nachgewiesen. 1909 berichtet A.C. GEDDES über eine Struma bei Akromegalie, und 1927 sind es DAVIDOFF und CUSHING, die über Diabetes bei Akromegalie schreiben (4).

1938 berichten A. TROELL und R.M. JUNET unabhängig voneinander über das vergesellschaftete Vorkommen von Akromegalie, knotiger Struma, Hyperostosis des Schädels und (in einem Fall von Junet) Diabetes. 1952 greift Sh. MOORE (5) das Syndrom auf und fügt ihm 6 eigene Beobachtungen hinzu. Er kommt anhand der bisher vorliegenden Fälle zu der Definition des Troell-Junet-Syndroms als eines "nicht alltäglichen (uncommun) wenn nicht seltenen Komplexes", das aus Struma, Diabetes mellitus und Hyperostose des Schädeldaches bei Akromegalie besteht. 1955 greift JUNET (6) das Thema unter Hinzufügung eines weiteren Falles erneut auf und stellt fest, dass sich, wie bei allen metabolischen Kraniopathien, auch hier eine Prädilektion des weiblichen Geschlechtes zeigt (alle 12 beschriebenen Fälle waren Frauen).

Nachdem 1952 Sh. MOORE (5) gesagt hatte: "the only descriptions found in literature are those of A. TROELL and R. M. JUNET", und nachdem JUNET 1955 von "12 bisher beobachteten Fällen" gesprochen hatte, fanden sich bei gründlicher Durchsicht der Literatur folgende Angaben über das Troell-Junet-Syndrom:

I. B. LEIBER (7) schreibt im Wörterbuch der klinischen Syndrome "Symptome: 1. Akromegalie, 2. Kolloidstruma bzw. Langhans-Struma mit gesteigerter sekretorischer Tätigkeit, 3. Hyperostose des Schädeldaches, eventuell auch allgemeine Skeletthyperostose, 4. Bisweilen Diabetes mellitus, 5. Die Krankheit wurde bisher ausschliesslich bei älteren Frauen beobachtet."

II. Bei G. BODECHTEL (9) heisst es: "Eine Sonderstellung nimmt das Troell-Junet-Syndrom ein, das ausschliesslich Frauen befällt und sich aus einer Akromegalie, einem Diabetes mellitus mit einem Morbus Basedow und einer Hyperostosis diffusa zusammensetzt."

III. E. SILINKOVA (10) berichtet von einem Kranken mit juvenilem Diabetes mellitus, Hyperthyreose und sehr wahrscheinlich auch Hyperostosis diffusa und Akromegalie; die Angabe stammt aus dem Jahre 1957.

IV. A. LABHART (8) bezeichnet das Troell-Junet-Syndrom als einen "klinisch nicht klar gegen die Akromegalie abgrenzbaren Symptomenkomplex".
Sh. MOORE (5) gibt seiner Überzeugung Ausdruck, dass weitere Troell-Junet-Syndrom-Fälle zu finden wären, wenn man mit mehr Sorgfalt bei Akromegalen, Hyperthyreotikern und solchen mit Hyperostosen des Schädels sowie bei Diabetikern auf dieses Syndrom achten würde. Dieser Aufforderung bin ich bei 40 Akromegaliefällen der Nervenklinik der Universität München gefolgt.

Bevor ich jedoch näher auf diese Untersuchungen eingehe, sollen zunächst einige Bemerkungen über die Physiologie und Wirkungsweise des für die Akromegalie massgeblichen Somatotropen Hormons (STH) sowie seine Beteiligung an den Zusammenhängen der einzelnen Troell-Junet-Symptome und deren Beziehungen untereinander gemacht werden.

Bei der Akromegalie handelt es sich bekanntlich um eine vermehrte STH-Produktion, die auf eine diffuse Hyperplasie bzw. eine adenomatöse Wucherung der eosinophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens zurückzuführen ist. Es sind auch Kranke beschrieben worden (ANGELSTEIN/11), bei denen keine Vermehrung des eosinophilen HVL-Anteils nachweisbar war, sondern sogar chromophobe Adenome oder Störungen des Hypophysenzwischenhirnsystems vorlagen. BODECHTEL (9) erwähnt Akromegalie bei chromophoben Adenomen und auch TROELL (5) berichtet von einem Patienten mit Akromegalie bei chromophobem Adenom. Überzeugende Erklärungen für das Auftreten der Akromegalie bei einer Vermehrung des bis dato als endokrin inaktiv angesehenen Hauptzellenanteils des Hypophysenvorderlappens (SILINKOVA/10) sind nicht gegeben worden; genausowenig lässt

sich der Pathomechanismus der metabolischen Störungen des diencephalen Systems nachweisen.

Mit Sicherheit kann der eosinophile HVL-Anteil als alleinige Bildungsstätte des STH angesehen werden. Die Wirkungsweise des STH auf die einzelnen Stoffwechselfunktionen ist kurz zusammengefasst folgende (die Angaben basieren auf LABHART/8):

1. Kohlehydratstoffwechsel: a) Hemmung der Hexokinasereaktion; damit verminderter Kohlehydratabbau. b) gesteigerter Glykogenaufbau. c) Blutzuckersenkung bei Nüchternheit, da gehemmte Glukoneogenese (siehe unter 4.)
2. Pankreas: Nach einer gewissen Latenzzeit gesteigerte Insulin und Glukagonausschüttung. In keinem Fall jedoch handelt es sich um eine adenotrope Wirkung auf das Pankreas.
3. Knochenwachstum: Steigerung der Osteoblastenaktivität und damit Zunahme des enchondralen Knochenwachstums. Bemerkenswert ist hier die potenzierende Wirkung des Thyroxins.
4. Eiweisstoffwechsel: Anabole Wirkung im Sinne einer gesteigerten Eiweissablagerung und eines verbinderten -abbaus. Voraussetzung für diese Wirkung ist jedoch das Vorhandensein von Insulin.
5. Fettstoffwechsel: Im Synergismus mit den Glukocorticoiden kommt es unter STH zu einem gesteigerten Depotfettabbau, der sich in einem abnehmenden RQ sowie vermehrter Ketonkörperbildung zeigt.

Die oben geschilderten Wirkungen des Wachstumshormons sind nur die Ergebnisse von Tierversuchen; über einen genauen Wirkungsmechanismus beim Menschen bestehen noch viele Unklarheiten.

Wie bei jedem zu einem Syndrom zusammengefassten Symptomenkomplex drängt sich auch beim Troell-Junet-Syndrom die Frage nach der Berechtigung einer gesetzmässigen Zusammenfassung der einzelnen Symptome auf. Man kann bei einer Diskussion über die Zusammenhänge und Entstehungsweisen der einzelnen Symptome des Troell-Junet-Syndroms wohl von der Tatsache ausgehen, dass dem Ganzen ein pathologisches Geschehen im Hypophysenvorderlappen zugrunde liegt.

Wie schwierig es jedoch ist, die Entstehung allein eines Symptoms auf hypophysärer Grundlage zu erklären, wird am besten am Beispiel des Diabetes mellitus sichtbar. Sich völlig widersprechende Versuchsergebnisse (jeweils unabhängig voneinander gefunden von ganzen Gruppen von Autoren) sowie ein Wandel zahlreicher Theorien im Verlauf der letzten dreissig Jahre bilden ein buntes Mosaik, das man wohl am besten mit KRACHT (12) auf die verschiedenen Versuchsanordnungen, Funktionszustände, zentralnervösen Einflüsse, verschiedenen Species, unterschiedlichen technischen Voraussetzungen zurückführt.

Allein über die Häufigkeit des Diabetes mellitus divergieren die Angaben erheblich: LABHART (8) fand 20% manifeste und 10% latente Diabetes-mellitus-Fälle. NATELSON (13) kommt mit 25% Diabetikern von 421 Akromega-

len dem sehr nahe. SILINKOVA (10) fand nur 17% Diabetesfälle, während ZÖLLNER (14) von über 30% Diabetikern spricht und hier mit ATKINSON (3), der von 780 Fällen 33% Diabetiker hatte, konform geht. Diesen Autoren schliesst sich auch WEISSBECKER (15) an. P. MARIE (9) gibt bei 40% seiner Akromegalen Diabetes oder Glykosurie an, während DAVIDOFF (16) 25% Glykosurien, darunter 12% Diabetiker und SKILLERN (17) bei 135 Akromegalen 35% Glykosurien, davon in 17% Diabetes nennen.

Zusammenfassend stehen sich zwei Autorengruppen gegenüber: die eine gibt 25%-30% an - Zahlen, die sich mit den angegebenen Glykosurien der zweiten Gruppe ungefähr decken - diese spricht jedoch nur in 12% - 17% von Diabetikern. Eine plausible Erklärung für diese Divergenz mag darin gefunden werden, dass bei dem hohen Prozentsatz der Gruppe I auch die Glykosurien als Diabetes gewertet wurden. Dieser Erklärungsversuch wird durch die eigenen Untersuchungen noch wahrscheinlicher, da sie ein Verhältnis von 13% Glykosurien zu 8% Diabetes aufweisen, was dem Verhältnis 25-30% zu 12-17% annähernd entspricht.

Abgesehen von einigen anders lautenden Erklärungen, wird die Entstehung des Diabetes mellitus bei Akromegalie von der Mehrzahl der Autoren wie folgt erklärt: Die Überproduktion von STH führt zu einer Anhäufung von Kohlehydraten und Eiweissen sowie zu einer vermehrten Ausschüttung von Glukagon (ORTHNER/18), die nach DE BODO (22), FERNER und TONUTTI (19) auf einer tropen Wirkung des STH bzw. des Hypophysenvorderlappens auf die a-Zellen des Pankreas beruhen soll. Nach THIEME (19) und BATTS (20), die weder nach Hypophysektomie noch nach STH-Gaben a-Zellenveränderungen fanden, kann jedoch keine trophe Wirkung vorliegen, obwohl auch sie Glucagon vermehrt festgestellt haben. Auch SIREK (21) nimmt nach seinen Versuchen an pankreasektomierten Hunden mit Pankreasduodenalvenenblut und nach Gaben von STH und Dihydroergotamin als "adrenergic blocking agent" an, dass die vorliegende Hyperglykämie nur sehr minimal von Glukagon, im wesentlichen aus einem anderen, nicht aus dem Pankreas stammenden hyperglykämischen Faktor resultiert - bei dem es sich wahrscheinlich lediglich um die hyperglykämische Wirkung des STH handelt. Im Sinne eine Anforderungsmechanismus durch den erhöhten Glukosespiegel kommt es dann zu einer vermehrten Insulinausschüttung mit b-Zellenhypertrophie, die bei längerem Fortbestehen zu einem Erlahmen der b-Zellen und dem reversiblen idiohypophysäuren Diabetes führt (ZÖLLNER/14/, BERGMANN-FREY-SCHWIEGK/3/, VOGT/23). RÖDER (24) glaubt an eine direkte Pankreashypertrophie im Sinne einer Splanchnomegalie, DE BODO (22), LUBRASCH (18), BATTS (20), ZONDEK (25) und PUTNAM (26) nehmen daneben noch eine direkte trophe Wirkung auf die b-Zellen an. So hat BATTS (20) nach Hypophysektomie eine auffallende Atrophie des Golgiapparates in den b-Zellen gefunden (ohne sichtbare Änderungen der Granulation), die sich nach Gaben von STH wieder zurückbildete. Auch ZONDEK (25) hat nach HVL-Extrakt-Injektionen b-

Zellschädigungen beobachtet. An die idiohypophysäure Phase schliesst sich die metahypophysäure Phase des Diabetes an, die auf einer irreversiblen b-Zellschädigung mit Atrophie beruht. Auch R. LEVNIE (27) und NATELSON (13) sprechen von einer die b-Zellen erschöpfenden Wirkung des STH. Interessant sind die Befunde von MILMAN (28), CHAIKOFF (29) und die der bei ZÖLLNER zitierten Autoren (14), die am Anfang dieser HVL bedingten Störung des Kohlehydrathaushalts eine hypoglykämische Phase beobachteten, die sie mit erhöhter Plasmaaktivität (P.J. RANDLE/14) des Insulins und vermehrter Freisetzung des gewebsgebundenen Insulins (C.J. PARK/14) bei erhöhtem STH-Spiegel erklärten.

Solange das STH noch die Möglichkeit hat, seiner ureignen wachstumsfördernden Funktion nachzukommen, lässt sich kein Manifestwerden eines Diabetes beobachten (X. ABELY/30) R. RAMOS (14) fand, dass sich juveniler Diabetes erst nach einer Wachstumsphase manifestiert. J.A. OWEN (31) konnte mit STH bei Ratten mit intaktem Pankreas solange keinen Diabetes erzeugen, wie die Epiphysenfugen offen waren. Auch COGGESHALL und ROOT (3) geben ein Manifestwerden des Diabetes 9,2 Jahre nach Beginn der Akromegalie an; und auch in den FOLIA ENDOCRINOLOGICA JAPANICA (32) wird ein Fall angeführt, bei dem 23 Jahre nach Akromegaliebeginn Diabetes auftrat. Diese Ergebnisse stehen auch mit den eigenen Befunden in Einklang: alle 3 gesicherten Diabetesfälle zeigten erst 2 und 3 sowie 20 Jahre nach Beginn der Akromegalie Symptome eines Diabetes. Wenn auch hier mit L. BRESLAW (33) einzuwenden wäre, dass bei diesen grossen Zeitintervallen auch voneinander unabhängige Ursachen vorliegen können.

Die Struma, das zweite Symptom des Troell-Junet-Syndroms, ist in der Lage, gravierend in den Kohlehydrathaushalt einzugreifen. Mangelnde Glykogenspeicherung der Leber und beschleunigte Resorption im Magendarmtrakt infolge eines erhöhten Thyroxinspiegels sind nach FALTA (zitiert bei /3) die Ursache hierfür. Zusätzliche Schädigung des Inselapparates (JOHN) sowie Synergismus zwischen Thyroxin und dem Insulinantagonisten Adrenalin stellen weitere Ursachen dar. Nach ZÖLLNER (14) soll Thyroxin sogar zu einer Stimulation der STH-Sekretion führen, so dass es auch auf diesem Wege zu einer Verschlechterung des Kohlehydratstoffwechsels kommt. SOLOMON (34) kommt bei Versuchen an Ratten zu den gleichen Ergebnissen und stellt weiter fest, dass bei Hypothyreose ein vermindertes Wachstum der Versuchtiere sowie Degranulation der Acidophilen vorlag, die durch Substitutionstherapie aufhebbar war. HEINSEN (35) spricht ganz allgemein von einer Begünstigung der Kohlehydratstoffwechselschwäche durch Thyreotoxikose, und HOFF (36) fand Hyperglykämie nach Thyroxingaben sowie deutliche Besserung des Diabetes nach Thyreodektomie.

Nach BERGMANN-FREY-SCHWIEGK (3) sollen Struma und Diabetes häufig vergesellschaftet vorkommen. Diese Kombination scheint jedoch nicht für die Akromegalie zuzutreffen. Weder erbrachte die Literaturdurchsicht in diesem Sinne eine Bestätigung (und wenn, dann handelte es sich um Troell-Junet-Fälle) noch

sprachen die eigenen Untersuchungen dafür: nur in einem Fall fanden sich Struma und Diabetes bei Akromegalie.

LABHART (8) und WEISSBECKER (15) haben diffus knotige Strumen bei Akromegalie festgestellt, und auch BERGMANN-FREY-SCHWIEGK (3) glauben, von keiner echten Aktivitätssteigerung sprechen zu dürfen. Aber auch diese Angaben stehen in keinem Widerspruch zu der toxischen Troell-Junet-Syndrom-Struma, wenn man mit CUSHING (37) annimmt, dass bei den akromegalen Strumen ein Wechsel zwischen aktiven und inaktiven Stadien vorliegt und er erhöhte Grundumsatz so durchaus nicht nur mit einer direkten STH-Wirkung erklärt werden könne; auch ABELY (30) macht sowohl STH wie die Struma für die Steigerung verantwortlich.

Die Frage nach der Entstehung der akromegalen Struma ist beantwortet, wenn man sich den Autoren anschliesst, die die acidophilen Zellen als Bildungsstätte des thyreotropen Hormons (TSH) ansehen: BERBLINGER (38) kommt mit Adenomverpflanzungen und -extrakten zu dem Ergebnis, dass die eosinophilen Adenomzellen Bildungsstatte des TSH sind. PUTNAM (26) ist gleicher Ansicht. GAGEL (39) spricht von einer Koppelung der STH- und TSH-Funktionen. KNIGGE (40) stellt beim thyreodektomierten Tier nach Stress Degranulation der Acidophilen fest, während Stress beim intakten Tier Zunahme der Acidophilen bewirkt. CUSHING und DAVIDOFF (zitiert bei 36) beseitigen durch operative Entfernung eines eosiniphilen Adenoms auch die bestehende Thyreotoxikose.

Während BROWN (41) im Ultrazentrifugat TSH sowohl in den acido-wie in den basophilen Zellen fand, nehmen ORTHNER (18), BERSIN (42) und ZONDECK (25) dagegen nur die basophilen Zellen als Bildungsstätte an. KRACHT (12) wies an Ratten nach, dass die b-Zellen TSH-Bilder seien; stellt aber gleichzeitig fest, dass das bei den einzelnen Species durchaus verschieden und beim Menschen keineswegs bestätigt sei. LEBEDEWA (zitiert bei /43) stellt nach Schilddrüsentotalresektion eine deutliche Vermehrung der Basophilen und Veränderungen in den Eosinophilen fest; bei Ratten sogar Verminderung der Eosinophilen, woraus auch er schliesst, dass TSH in den Basophilen gebildet wird. GOTHE (44) findet nach Radiojodausschaltung der Schilddrüse bei Ratten eine Verminderung der eosinophilen und eine Vermehrung der basophilen Zellelemente. Im gleichen Sinne wären vielleicht auch die Ergebnisse von KLEIN (45) zu werten, der bei Hyperthyreose eine Vermehrung und Kernveränderungen im Sinne einer Erschöpfung bei den Basophilen fand, eine leichte Vermehrung der Eosinophilen und Schwankungen im Chromatingehalt der Chromophoben.

Selbst die chromophoben HVL-Zellen werden von WERNER (46) als möglicher Bildungsort von TSH in Erwägung gezogen, da er bei einem Patienten mit chromophobem Adenom (nur noch 5% des Hypophysenvorderlappens waren in diesem Fall noch unverändert) Hyperthyreose fand. Auch FURTH (47) kommt nach Mitochondrienuntersuchungen zu diesem Resultat; fügt aber hinzu, dass über Sekretionssteigerung und Rückregelmechanismus nichts bekannt sei.

Dieser Ansicht kann man sich auch bei der Fragestellung nach der Strumabildung bei Akromegalie anschliessen, wenn man die Eosinophilen nicht auch als Bildungsstätte des TSH ansehen will. Oder aber man nimmt mit LUBARSCH (18) und HEILMEYER (48) an, dass der Druck des eosinophilen Adenoms auch die anderen Funktionen des HVL in der Art eines Stimulationsreizes in Mitleidenschaft zieht. BAILEY (zit. bei 49) hat bei Akromegalie nur selten eine ausschliessliche Vermehrung sondern nur ein Überwiegen der Eosinophilen gefunden. - Damit wäre eine weitere Erklärungsmöglichkeit gefunden.

JUNET (5) und BERBLINGER (38) glauben die Struma mit einer einfachen Splanchnomegalie erklären zu können.

Über die Häufigkeit der Struma bei Akromegalie finden sich in der Literatur folgende Angaben:
LABHART (8) 50%, JUNET (6) 25-50%, DAVIDOFF (16) 25%, WEISSBECKER (15) 50%. - Im eigenen Krankengut fanden sich 35% Strumen, eine Zahl, die auch nach Abzug eines gewissen Prozentsatzes für endemische Kropferkrankungen mit Literaturangaben von 25-50% übereinstimmt.

Über die zeitlichen Zusammenhänge zwischen Akromegalie und Struma wurden folgende Angaben in der Literatur gefunden: BODECHTEL (9) nennt die Struma ein mögliches Frühsymptom, da sie schon lange vor Ausbildung der Akromegalie bestehe; auch CUSHING und DAVIDOFF (37) berichten von einigen Fällen, in denen die Struma schon vor Auftreten akromegaler Symptome bestand. MARX (zitiert bei 43) dagegen nimmt das Auftreten einer Struma erst nach dem Sichtbarwerden deutlicher Zeichen von Akromegalie an und SACK (43) berichtet von drei Fällen, wo nach Teilbeseitigung einer nicht akromegalen Struma zusammen mit einem Strumarezidiv plötzlich akromegale Symptome auftraten. Die eigenen Untersuchungen gaben hierüber keine Auskunft, da ein genauer Beginn von Schilddrüsenvergrösserung und Akromegalie nicht festzustellen war.

Angaben über die Häufigkeit des dritten Symptoms von Troell-Junet, der Hyperostose des Schädeldaches bei Akromegalie sind so gut wie gar nicht in der Literatur zu finden: MOORE (50), HENSCHEN (51) und BARTELHEIMER (2) beklagen sich einstimmig, dass bei Akromegalieuntersuchungen und anderen zentralen Stoffwechselstörungen zu wenig auf die Schädelkalotte geachtet würde. MOORE gibt 15% Hyperostosis frontalis interna an, BARTELHEIMER 17%. Dieses sind jedoch reine Fälle von Hyperostosis frontalis interna, zu denen man noch die diffuse Hyperostose und die Nebula frontalis hinzurechnen kann, da das Troell-Junet-Syndrom ganz allgemein Hyperostose des Schädeldaches verlangt. Dennoch bleiben die eigenen Ergebnisse in ihrer Höhe auffällig, da sich von 40 Akromegalen 16 mit Hyperostose fanden; das sind 40%. Das erhebliche Überwiegen des weiblichen Geschlechts bei den Hyperostosen, wie es in der Literatur angegeben wird, gilt offenbar bei Akromegalie-Hyperostosen nicht (SPIEGEL (53): von unseren 16 Patienten waren 10 männlich und 6 weiblich.

Da unter den 5 Fällen von Glykosurie bzw. Diabetes keine einzige Hyperostose war, kann auch der Diabetes nicht zu einer Erklärung dieses hohen Prozent-

satzes von Kalottenverdickung herangezogen werden. Es ist nämlich bekannt, dass Diabetes zu Schädelhyperostosen führt (APPEL zitiert bei 8/, BARTELHEIMER zitiert bei /54), wie BARTELHEIMER (55) überhaupt bei allen polyglandulären Krankheitsbildern gehäuft Hyperostosis frontalis interna festgestellt hat; er bezeichnet die Hyperostosis frontalis interna generell als ein Leitsymptom diencaphalhypophysäur bedingter Störungen. BOULET (54) sieht die Hyperostosis frontalis interna als Zeichen einer glandulären Dysregulation an und auch HENSCHEN (zitiert bei 53) bezeichnet den Dispituitarismus als deren Ursache.

Wenn in LABHART (8) auch eine Gegenstimme laut wird, die die metabolischen Kraniopathien leugnet, so wird man sich doch bei der Frage nach der Entstehung der Kalottenhyperostose der Mehrzahl der Autoren anschliessen und auch jene Form der Hyperostose bei Akromegalie als hypophysär bedingte Störung bezeichnen. Das STH führt nach BERGMANN-FREY-SCHWIEGK (3) BERSIN (42) und WEISBECKER (15) zu einer Steigerung des appositionellen Knochenwachstums. Der Ausgangspunkt dieser periostalen Neubildung ist nach HENSCHEN (51) die Dura. Auch GAGEL (39) ist der Ansicht, dass STH direkt in den Knochenan- und -abbau eingreift. HOFF (36) spricht von einem erneuten Aufleben des Knochen- und Knorpelwachstums, und auch DONTENWILL (56) hat eine STH-Wirkung auf den Säulenknorpel nachgewiesen; und zwar wird im Zusammenwirken mit den anderen eiweissanabolen Hormonen erhöhtes Knochenwachstum beobachtet. Nicht jedoch mit Thyroxin, das hemmend wirkt. Dem scheinen jedoch die Ergebnisse von SIMPSON (57) zu widersprechen, der bei Ratten beschleunigte Skelettreifung nach Thyroxingaben beobachtete, die nach STH-Zusatz noch verstärkt wurde. Auch JUNET (6) nennt die Struma eine Voraussetzung für die Schädelhyperostosen. Diese scheinbaren Widersprüche finden ihre Erklärung durch BENASCHEK (58), der im Tierversuch bei Thyroxinüberschuss ebenso gehemmtes Knochenwachstum beobachtete wie nach Schilddrüsenextirpation; letztere hat nach EVANS eine Schädigung der Hypophyse zur Folge, die eine starke Verminderung der Eosinophilen zeigte. Im gleichen Sinne sind die Befunde von JUNET und MOORE (59) zu werten, die bei einem erhöhten Thyroxinspiegel Hyperostosen der Kalotte sahen; bei normalem Thyroxinspiegel beobachtete MOORE nur Nebula frontalis, die nach DIETRICH (60) die leichteste Form der metabolischen Schädelhyperostosen darstellt, während 3 Fälle von MOORE von ausgesprochener Thyreotoxikose mit Langhansstruma zum Teil Osteoporosen und -sklerosen zeigten. Auch im Tierversuch wurden von MORTIMER (26) nach Gaben von TSH und Thyroxin Schädelosteoporosen nachgewiesen. Ein stark erhöhter Thyroxinspiegel führt demnach zu einem Überwiegen des katabolischen Effektes des Thyroxins über das STH und die anderen anabolen Hormone, während ein normaler bis mässig erhöhter Thyroxinspiegel die anabole STH-Wirkung im Sinne eines gesteigerten Knochenwachstums fördert.

Inwieweit auch noch die Nebenschilddrüse in diesen Mechanismus eingreift, lässt sich nach den Beobachtungen von HUGEIN (61) und ROEDER (24), die beide eine Splanchnomegalie der Parathyreoidea annehmen, nicht sagen; zumal GAGEL

(39) und BERGMANN-FREY-SCHWIEGK (3) sich gegen eine Beteiligung der Epithelkörperchen bei der Akromegalie überhaupt aussprechen.

Theoretisch lässt sich über die oben angeführte Pathogenese der einzelnen Symptome des Troell-Junet-Syndroms ein einheitliches Krankheitssyndrom bei primärer Hypophysenschädigung ohne Bedenken aufstellen: Das eosinophile Adenom führt mit seiner erhöhten STH-Produktion zu einer Schädigung des Kohlehydratstoffwechsels, zu einer Hyperfunktionsstruma und zu einer Aktivierung der Osteoblastentätigkeit an der Duramater mit nachfolgender Hyperostose der Schädelkalotte. Dieser theoretischen Konstruktion stehen aber die empirischen Ergebnisse anhand der Literaturdurchsicht und der Untersuchungen der eigenen Fälle auf dieses Syndrom hin gegenüber.

Es fanden sich insgesamt nur 5 Fälle in der Literatur, die die geförderten drei Symptome bei Akromegalie vereinigten. Diese 5 Patienten wurden von MOORE (5), der auch den Syndrombegriff prägte, und JUNET (6) beschrieben. Hinzu kommt noch ein fraglicher Fall von SILINKOVA (10). Die eigenen Untersuchungen an 40 Akromegalen ergaben keinen einzigen Fall von Troell-Junet-Syndrom. Nachfolgend wird eine tabellarische Übersicht über die untersuchten Kranken wiedergegeben. Auf die - auch auszugsweise Wiedergabe von Anamnesen konnte aus drei Gründen verzichtet werden. Erstens befand sich unter den 40 untersuchten Akromegalie-Patienten kein einziger Fall von Troell-Junet-Syndrom. Zweitens enthalten die Krankengeschichten jener 7 später besonders hervorgehobenen dem Troell-Junet-Syndrom nahestehenden Fälle keinerlei spezifische Hinweise. Drittens kann auf die Arbeit von DECKER und LAUTER (62) über die Therapie von Hypophysenadenomen verwiesen werden, die einige Anamnesen der auch von mir untersuchten Kranken enthält.

Lfd. Nr.	Hyperostose	Diabetes	Struma	Bestehen der Akromegalie	Geschlecht	Alter
1		-	+ (1)	8	m	33
2	+	-	-	23	m	46
3	+	-	+	15	m	63
4	-	-		1	m	59
5	-	+ (1)	+ (1)	4	w	36
6		-	+ (16)	11	w	36
7	-	-	-	2	w	20
8	+	-	+ (4)	5	w	41
9	-	+ (0)		20	w	29
10	-	-		2	w	37
11	-	-		3	m	23
12	-	-		0	m	48
13		-		1	m	49
14	+	-		10	m	30
15		-	+ (18)	2	m	42
16	-	-		2	w	27
17	-		+	3	w	50
18		-		2	w	18
19	+	-	-	33	w	55
20	+	-		3	m	40
21	+	-	+	4	w	36
22	+	-	-	12	m	47
23	+	-		11	m	40
24	-	+ (10)		12	w	61
25	-			1	w	53
26	+	-	+	1	w	30
27	+	-	+ (1)	11	m	37
28	+	-		12	m	43
29		lt. Anamn.+ Urinzucker Ø Blutzucker Ø	+	15	w	44
30		-		6	m	36
31	-	-			m	30
32	-	ambul. - +	-	0	m	40
33	+	-	+	14	w	43
34		-	+	5	w	34
35	-	-		2	w	50
36	-	-	-	3	w	20
37	-	-	-	2	w	33

Lfd. Nr.	Hyper-ostose	Diabetes	Struma	Bestehen der Akromegalie	Geschlecht	Alter
38	+	-	+	1	w	35
39	+	-	-	12	m	40
40	+	-	-	20	m	55

In Klammern ist die Dauer des Bestehens in Jahren bei den einzelnen Erkrankungen angegeben.

Die Untersuchungsbefunde sollen nun von den einzelnen Symptomen des Troell-Junet-Syndroms her beleuchtet werden und auf möglicherweise noch vorhandene "Spätentwickler" dieses Syndroms hin untersucht werden.

Bis auf zwei Ausnahmen (Fall 17 und Fall 25 der Aufstellung) sind bei sämtlichen Patienten Untersuchungen des Urins auf Zucker und zum Teil auch des Blutzuckerspiegels mit Tagesprofil vorgenommen worden. In beiden Ausnahmefällen wurde die Schädelhyperostose röntgenologisch ausdrücklich ausgeschlossen und nur Fall 17 weist eine Struma auf. Es liegen hier somit auch keine fakultativen Troell-Junet-Fälle vor. 3 von den untersuchten 40 Patienten zeigten einen mit Sicherheit nachgewiesenen Diabetes und zwei weitere (Fall 29 und 32) gaben bei negativen Urinuntersuchungen anamnestisch Urinzucker an. Unter Berücksichtigung dieser beiden Fälle kommt man auf 5 z.T. zeitweilige Glykosurien, was einem Prozentsatz von 12% entspricht.

Einwandfrei nachgewiesene Hyperostosen des Schädeldaches hatten 16 Patienten = 40%, wozu möglicherweise von den 6 Fällen, 1, 6, 13, 18, 29, 30, 34, bei denen über Veränderungen der Kalotte keine Angaben vorlagen, noch dieser oder jener kommen könnte.

Die Fälle 6, 15, 29 weisen gleichzeitig eine Struma auf; Fall 29 sogar eine zeitweilige anamnestische Glykosurie. Anfragen bei diesen 3 zum Teil schon seit Jahren entlassenen Patienten führten leider in keinem Fall zu der gewünschten röntgenologischen Nachuntersuchung, wofür die drei übrigen Fälle ohne Angaben über die Kalotte von vornherein wegen Fehlens der beiden anderen Symptome des Syndroms ausschieden.

Ein ähnlich hoher Prozentsatz wie für die Hyperostosen fällt auch auf die Strumen mit 14 Kranken = 35%. Da die Struma als ein mögliches Frühsymptom der Akromegalie bezeichnet wird (BODECHTEL /9, CUSHING und DAVIDOFF/ 37) ist nicht anzunehmen, dass eine Kontrolle der Patienten, bei denen keine ausdrückliche Angabe über das Vorliegen oder Nichtvorliegen einer Struma zu finden war, noch im Sinne des Troell-Junet-Syndroms zu verwerten ist, zumal in diesen Fällen auch die anderen beiden Symptome nicht oder nur unvollständig zu finden waren. Erwähnt werden muss in diesem Zusammenhang noch, dass es sich bei den Patienten zum grossen Teil um Menschen aus endemischen Kropfgebieten handelt.

so dass der relativ hohe Prozentsatz von Strumen, der sich mit den Angaben in der Literatur über die Häufigkeit einer Kropfbildung bei Akromegalie (siehe S.13) nicht unbedingt deckt, hierin seine Erklärung finden könnte.

Auffallend ist die hohe Zahl von vergesellschaftetem Vorkommen von Hyperostose des Schädeldaches und Struma: 7 Patienten, von denen immerhin 3 aufgrund des erst kurzen Bestehens der Akromegalie sich noch zu Troell-Junet-Fällen entwickeln könnten, da es in dieser kurzen Zeit noch nicht zu einer Pankreasbeteiligung gekommen zu sein braucht. Bei sämtlichen 7 Patienten (lfd.Nr. der Aufstellung: 3, 8, 21, 26, 27, 33, 38) wurden entsprechende Nachuntersuchungen mit folgenden Ergebnissen vorgenommen: Die Patienten 26, 27 und 33 sind in der Zwischenzeit verstorben. Eine Kontrolluntersuchung des Urins auf Zucker bei den Patienten 3 (0,5 Jahre), 8 (6 Jahre), und 38 (1 Jahr) verlief negativ. Die Jahreszahlen in Klammern geben den Zeitraum seit der letzten Untersuchung an. Somit ist bei den Patienten 3 und 8 auch nach 16 bzw. 11 Jahren keine Glykosurie beobachtet worden und nur Patient 38 könnte bei erst zweijährigem Bestehen durch eine später einsetzende Pankreasbeteiligung noch das Troell-Junet-Syndrom zeigen. Patient 21 war nicht erreichbar. Die Nachuntersuchung jener 7 Grenzfälle hat also auch zu keiner Bestätigung des Troell-Junet-Syndroms geführt.

Bezüglich der Verteilung der Geschlechter verlangt das Troell-Junet-Syndrom ein eindeutiges Überwiegen des weiblichen gegenüber dem männlichen Geschlecht. Untersucht man nun jene 7 Patienten, die mit Struma und Schädeldachhyperostose dem Syndrom am nächsten kommen, so findet man nur eine ungefähre Bestätigung der Geschlechterdifferenzierung: das Verhältnis weiblich: männlich lautet 5:2. Was die Ansicht über die Geschlechtsverteilung bei Akromegalie überhaupt anbetrifft, so findet sie sich auch in meiner Zusammenstellung bestätigt:
21 Frauen : 19 Männer; ungefähr 50% entfallen auf jedes Geschlecht.

Hinsichtlich der Altersprädelektion des Troell-Junet-Syndroms sind keine literarischen Angaben zu finden. Bei Betrachtung der eigenen und der in der Literatur angegebenen Fälle kann man das Prädilektionsalter der Akromegalie mit dem 3. und 4. Lebensjahrzehnt angeben.

Im Sinne fakultativer Troell-Junet-Fälle könnte noch die Tatsache gewertet werden, dass von den 40 Akromegaliefällen bei 17 Kranken dieses Leiden höchstens 3 Jahre bestanden hat, sich also noch das eine oder andere Symptom dieses Komplexes entwickeln könnte. Wenn auch diese Möglichkeit zugegeben werden muss, so ist die Wahrscheinlichkeit gering, da ein Teil der Patienten - eben jene 7 nachuntersuchten Fälle - nach weiteren Jahren eines therapeutisch mit mehr oder weniger Erfolg beeinflussten Fortbestehens der Krankheit auch jetzt noch nicht als Troell-Junet-Syndromträger angesprochen werden kann.

Beim kritischen Studium der Publikationen von MOORE (5) und JUNET (6) ist man daher versucht, das Troell-Junet-Syndrom zu modifizieren und den Diabetes als Bestandteil des Syndroms zu eliminieren.

Zumal auch LEIBER (7) in seiner Syndromensammlung vom Diabetes als von einem nur zeitweilig vorhandenen Symptom spricht. MOORE (5) hat unter seinen 6 Eigenbeobachtungen nur 4 Fälle mit der pathologischen Trias, da bei zweien der verlangte Diabetes fehlt; unter den 5 von TROELL und JUNET (6) zitierten Fällen findet sich nicht ein einziger mit klassischem Troell-Junet-Syndrom. JUNET (6) fügt später den 4 klassischen Fällen noch einen weiteren hinzu. Von diesen insgesamt 12 Fällen erfüllen demnach nur 5 die Troell-Junet-Syndrom-Forderungen. 11 Fälle hiervon zeigen aber die Kombination von Struma und Schädeldachhyperostose.

Beim Studium der drei einzigen erreichbaren Arbeiten über dieses Syndrom (MOORE/5/, JUNET/6/ und TROELL) kann man sich der Vermutung nicht erwehren, dass der in diesen Syndrombegriff aufgenommene Diabetes nur ein Zufallsbefund ist. MOORE ging in seiner Arbeit von der Betrachtung der Schädelhyperostosen aus, TROELL soll (nach MOORE/5/) nur von dem durch Akromegalie und Thyreotoxikose komplizierten Morgagni'schen Syndrom zu seinem Artikel veranlasst worden sein, und JUNET hatte sich zur Aufgabe gesetzt, die Beziehungen zwischen Struma und Schadeldachhyperostose in seinen Mitteilungen herauszustellen. Betrachtet man das Troell-Junet-Syndrom von dieser kritischen Warte, so bekommt die eigene für das Troell-Junet-Syndrom negative Statistik einen positiven Aspekt. Sie lässt sich mit ihren 7 positiven Fällen als Bestätigung eines gehäuften vergesellschafteten Vorkommens von Hyperostose des Schädeldaches und Struma bei Akromegalie werten.

LITERATURVERZEICHNIS

A. KOLLE K., "Psychiatrie" 1955 S. 114 Urban u. Schwarzenberg München-Berlin

1. ATKINSON, F.R.B.: "Acromegaly" John Bale, Sons and Danielson, London (1932)

2. STERNBERG, M.: "Die Akromegalie" Spezielle Pathologie und Therapie VII. Band, II. Teil, 1897, H. Nothnagel, Wien

3. BERGMANN-FREY-SCHWIEGK: Handbuch der Inneren Med. VII, 1. S. 28 ff (1955)

4. T.J. PUTNAM and L.M. DAVIDOFF: "Acromegaly" The Pituitary Gland, Baltimore 1938

5. MOORE, Sh.: "The Troell-Junet-Syndrome" Acta radiologica, Vol. 39, 485-493 (1952)

6. JUNET, R.M.: "Une forme rare d'hyperthyréose: l'hyperostose de la voute cranienne des acromégaliques hyperthyroidiens (Syndrom de Troell-Junet)" Helvetica Medica Acta Series A, Vol22, 167-183 (1955)

7. LEIBER B., OLBRICH G.: "Wörterbuch der klinischen Syndrome" Urban-Schwarzenberg München-Berlin 1959:357

8. LABHART, A.: "Klinik der Inneren Sekretion" Springer Berlin-Heidelberg-Göttingen 1957:126 ff

9. BODECHTEL, G.: "Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder" 1958 Thieme, (Stuttgart)

10. SILNIKOVA-MALKOVA E., BLAZEK O.: "Stratigraphische Diagnostik der Hypophysenadenome" Endokrinologie 34:2-11 (1957)

11. ANGELSTEIN, J.: "Beitrag zur Pathogenese der Akromegalie" Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde 170:337-348 (1953)

12. KRACHT, J.: "Die Hormonbildung des HVL" Klinische Wochenschrift 35:992-993 (1957)

13. NATELSON, R.P.: "Coexistant Acromegaly, Diabetes mellitus and Diabetes insipidus" Anals of Internal Medecine 40:788-797 (1954)

14. ZÖLLNER, N.: Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten S. 267 (1957) Georg Thieme-Stuttgart

15. WEISBECKER L.: "Die Akromegalie"
Klinik der Gegenwart Band 7:235 ff (1958)
Urban und Schwarzenberg München-Berlin

16. DAVIDOFF L.M.: "Studies in Acromegaly"
Endocrinology 10:461-483 (1926)

17. SKILLERN P.G., Mc CULLAGH E.P.:
"Hyperfunction and Hypofunction of endocrine glands and diabetes mellitus"
Kongresszentralblatt für die gesamte Innere Medizin 185:283 (1958)

18. ORTHNER, H.: "Hypophysär-hypothalamische Krankheiten"
Handbuch der speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie 13. Band "Nervensystem" 1955 Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer.

19. THIEME K.: "Zellbild der Langerhanschen Inseln beim Alloxandiabetes der hypophysektomierten Ratte und nach Zufuhr von STH bei normalen Ratten"
Endokrinologie 30:176-184 (1953)

20. BATTS A.A.: Effect of Hypophysectomie and growth Hormone Administration upon the Golgi Apparatus in the Islets of Langhans in the rat"
Endocrinology 64:610-614 (1959)

21. SIREK O.V.: "Pituitary growth Hormone and the Question of Pancreatic Secretion of Glucagon"
American Journal of Physiology 188 1:17-20 (1957)

22. de BODO R.C., ALTSZULER N.: "The Metabolic Effect of Growth Hormone and their Physiological Significance"
Vitamines and Hormones New York 1957
Urb. XV S. 205-251

23. VOGT H.: "Inkretorische Regulationen und ihre Störungen" (1956)
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin

24. ROEDER, F.: "Erkrankungen des Nervensystems"
Unterschmidt Göttingen (1950) S. 321

25. ZONDEK H.: "Die Krankheiten der endokrinen Drüsen unter Berücksichtigung ihrer Anatomie und Physiologie"
Basel 1953

26. PUTNAM T.J., DAVIDOFF L.M.: "Acromegaly"
"The Pituitary Gland" Baltimore 1938
The Williams and Wilkins Company Association for Research in

Nervous and Mental Disease.
Vol. XVIII of a Series of Research Publications.

27. LAVNIE R.: in Clinical Conference on Metabolic Problems "Acromegaly" Metabolisme: 458-464 (1952)

28. MILMAN A.E., RUSSEL I.A.: Some Effects of Purified Pituitary Growth Hormon on Carbohydrate
Metabol. in the Rat"
Endocrinology 47:114-128 (1950)

29. CHAIKOFF L., CAMPBELL I.: Decrease Insuline Requirement following Growth Hormone Administration in Diabetic Dogs.
Kongresszentralblatt für die gesamte Innere Medizin 191 (1958):194

30. ABELY X., BORENSTEIN P.: "Acromégalie et fonctionnes endeocriniennes."
Anales d'endocrinologie 13:664-668 (1952)

31. OWEN J.A., ENGEL F.L.: "Temporary growth hormone diabetes in the tube-fed-rat.
Kongresszentralblatt für die gesamte Innere Medizin 186:31 (1958)

32. FOLIA ENDOCRINOLOGICA JAPANICA 30:571 (1955)
Kongresszentralblatt für die gesamte Innere Medizin 161:272 (1955)

33. BRESLAW L., LASHOF J., KLEIN C.: "Diabetes Mellitus, Hyperthyreoidisme and Addison Disease on one Patient."
Annals of Internal Medicine 38:338-342 (1953)

34. SOLOMON J., GREEP R.O.: "The effect of alteration in Thyreoid function on the pituitary Growth Hormone content and acidophil cytology".
Endocrinology 65:158-164 (1959)

35. HEINSEN H.A.: "Die Zuckerkrankheit"
Klinik der Gegenwart Band 2:586 (1956)

36. HOFF F.: "Klinische Physiologie und Pathologie"
Thieme Stuttgart 1950 S. 648 ff.

37. CUSHING H., DAVIDOFF L.M.: "Studies in Acromegaly"
Archives of Internal Medicine 39:673-697 (1927)

38. BERBLINGER W.: "Die Adenome der Hypophyse"
Der Nervenarzt 9:329-340 (1936)

39. GAGEL, O.: "Inkretorische Störungen und Nervensystem"
Klinik der Gegenwart 4:314 (1957)

40. KNIGGE K.M.: "Cytologie and growth hormone content of rats pituitary gland following thyroidectomy and stress."
Anatomical Record, Philadelphia 130:543-551 (1958)

41. BROWN I.H.U., HESS M.: "Separation of Hormonal Activities in the Anterior Pituitary by Ultracentrifugation"
American Journal of Physiology 188, 1:25-29 (1957)

42. BERSIN Th.: "Biochemie der Hormone"
Leipzig 1959 Geest und Portig

43. SACK H.: "Zur Pathogenese der Akromegalie"
Deutsche Medizinische Rundschau 17:478-481 (1949)

44. GOTHE H.D., HAMM J., KLEINSORG H.: "Veränderungen der Zellkerngrössen in der Hypophyse nach Ausschaltung der Schilddrüse durch Radiojod"
Klinische Wochenschrift 1957:729

45. KLEIN, F.: "Über die Wechselbeziehung von Einsonderungsdrüsen beim Hyperthyreoidismus"
Kongresszentralblatt f.d.ges. Innere Medizin 187:173 (1958)

46. WERNER S.C., STEWART W.B.: "Thyreotoxikose bei einem Kranken mit chromophobem Hypophysenadenom"
J. Clin. Endocrin. a. Metabol. 18, 3:266 (1958)

47. FURTH J., CLIFTON K.H.: "Experimental pituitary tumors"
Ciba Foundation. Colloquia endocrinologica
Vol. XII: 3-21 (1958)

48. HEILMEYER L.: Lehrbuch der Inneren Medizin
Springer Berlin-Göttingen-Heidelberg (1955) S. 932

49. OLIVECRONA H., TÖNNIES W.: Handbuch der Neurochirurgie
Springer Berlin-Göttingen-Heidelberg (1956) S. 519 ff.

50. MOORE, Sh.: "Acromegaly and contrasting condition"
Amer. Journal of Roentgenology 68:565-596 (1952)

51. HENSCHEN F.: "Über die verschiedenen Formen von Hyperostosen des Schädeldaches."
Acta pathologica et microbiologica scandinavica 37:236-246(1938)

52. BARTELHEIMER H.: "Hyperostosen des Hirnschädels bei Regulationskrankheiten"
Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen 71:118-133 (1949)

53. SPIEGEL F.V.: "Hyperostosis frontalis interna bei einem 30jährigen Mann mit hypophysär-diencephaler Dysregulation"
Die Medizinische (1954)1:220-223

54. BOULET P., MIROUSE J.: "Le crâne diabétique"
Semaine Hôp. 1954:2423-2428

55. BARTELHEIMER H.: "Hyperostosis frontalis interna und hypophysärer Diabetes"
Wiener Medizinische Wochenschrift 89:341-343 (1939)

56. DONTENWILL W., MANCINI A.M.: "Experimentelle Untersuchungen über hormonale Beeinflussung des Knochenwachstums beim Kaninchen."
Beiträge zur Pathologischen Anatomie und zur Allgemeinen Pathologie 117:50-64 (1957)

57. SIMPSON, M.E.: "Some Endocrine Influences on Skeletal growth and Differentiation"
Yale Journal of Biology and Medicine 23,1:1-24 (1950)

58. BERNASCHEK W.: "Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluss des Wachstumshormons der Hypophyse auf den gesunden und fraktionierten Knochen."
Klinische Medizin 11. Jahrgang (1956) 477-495

59. JUNET R.: "L'hyperostose diffuse de la voute crânienne chez l'acromégalique hyperthyroidien-Syndrome de Troell-Junet
Annales d'endocrinologie 15:461-470 (1954)

60. DIETRICH H.: "Röntgenologischer Beitrag zu den diffusen Hyperostosen des Schädels"
Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen 73, 2:194-199 (1950)

61. HUGNEIN A., IMBERT J.: "Acromégalie avec osteoporose des os longs et hyperostose frontale interne "
Algérie méd. 58:615-619 (1954)

62. DECKER K., LAUTER H.: Behandlungsergebnisse bei Hypophysengeschwülsten."
Dtsch. Medizinische Wochenschrift 12:468 (1960)

63. BLEULER, M.: "Endokrinologische Psychiatrie"
G. Thieme Stuttgart 1954.

LEBENSLAUF

Am 11.1.1936 wurde ich als Sohn des Verwaltungsangestellten Werner Schwandt und seiner Ehefrau Ilse, geb. Albrecht in Stettin geboren.

Nach der Vertreibung 1945 kam ich nach Herford/Westfalen, wo ich 1956 mein Abitur machte, um im Sommersemester 1956 mein Medizinstudium in Marburg/Lahn zu beginnen. Hier legte ich im August 1958 die ärztliche Vorprüfung ab. Für jeweils ein Semester ging ich nach München, Graz und Wien, um im SS 1960 nach München zurückzukehren. Hier legte ich am 21.12.61 das Staatsexamen ab.